

第11号



日本下垂体研究会誌

2024年3月31日 発行

本号の内容

1. 論文Ⅱ 「令和5年度吉村賞「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」受賞講演から」
上田 陽一（産業医科大学）
2. 短報-1 「メダカにおける密度認識と高密度飼育下での成長阻害および内分泌学的解析」
藤城 耕陽（宮崎大学）
3. 短報-2 「ラット下垂体前葉細胞におけるC型ナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果」
石田 睦（神奈川大学）
4. 短報-3 「ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析」
魏 亜男（神奈川大学）
5. 短報-4 「多飲・多尿・頻尿から鑑別に苦慮した心因性多飲の1例」
副島 佳晃（岡山大学）
6. 日本下垂体研究会第37回学術集会を終えて 内田 勝久（宮崎大学）

事務局

自治医科大学医学部総合教育部門
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
事務局長 菊地 元史
e-mail kikuchim@jichi.ac.jp

日本下垂体研究会

<http://www.jichi.ac.jp/jspr>

論文Ⅱ

令和5年度吉村賞「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」
受賞講演から

産業医科大学 学長

上田陽一

yoichi@med.uoeh-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 1-7, 2024)

1. はじめに

第37回日本下垂体研究会学術集会（会期：令和5年8月3～5日、会場：ANA ホリデイ・インリゾート宮崎）におきまして第22回吉村賞をいただき誠に光栄に存じます。そして、本学術集会におきまして受賞講演の機会をお与えいただきましたことに感謝申し上げますとともに本学術集会会長の内田勝久先生始め関係者の皆様に心より御礼申し上げます。本稿では、受賞講演の内容をもとに下垂体後葉ホルモン（バソプレシンおよびオキシトシン）研究にて大変お世話になりました方々に感謝の意を込めてご紹介させていただきます。

下垂体後葉は神経葉とも呼ばれており内分泌腺である下垂体前葉とは異なる発生・構造をしています。視床下部室傍核および視索上核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生されたバソプレシンもしくはオキシトシンが下垂体後葉に投射した軸索終末まで運ばれ、活動電位依存的に循環血液中に開口放出されます。バソプレシンとオキシトシンは9個のアミノ酸残基からなる神経ペプチドホルモンで9個のアミノ酸のうち7個が同じというとてもよく似たホルモンです。それぞれの遺伝子は、同じ染色体（ヒト第20染色体：20p13）に向かい合わせに位置しており、3つのエキソンと2つのイントロンから構成される遺伝子構造もよく似ています。

それぞれの受容体（V1a, b, V2 および OTR）はG蛋白共役型受容体であり、バソプレシンはV1a受容体を介して血管収縮、V1b受容体を介してACTH分泌、腎臓のV2受容体—アкваポリン2を介して水の再吸収（抗利尿）を惹き起します。一方、オキシトシンはOTRを介して妊娠末期の子宮筋の収縮・分娩の促進、授乳期の射乳に関与していることがよく知られています。近年、脳内にもバソプレシンおよびオキシトシン受容体が広汎に存在しており、情動や概日リズム、愛情や子育てなどに関与することが明らかになりとても注目されています。



図1. 研究室配属時の実験室での様子
（医学部5年次、1985年夏）

2. 私の研究事始め

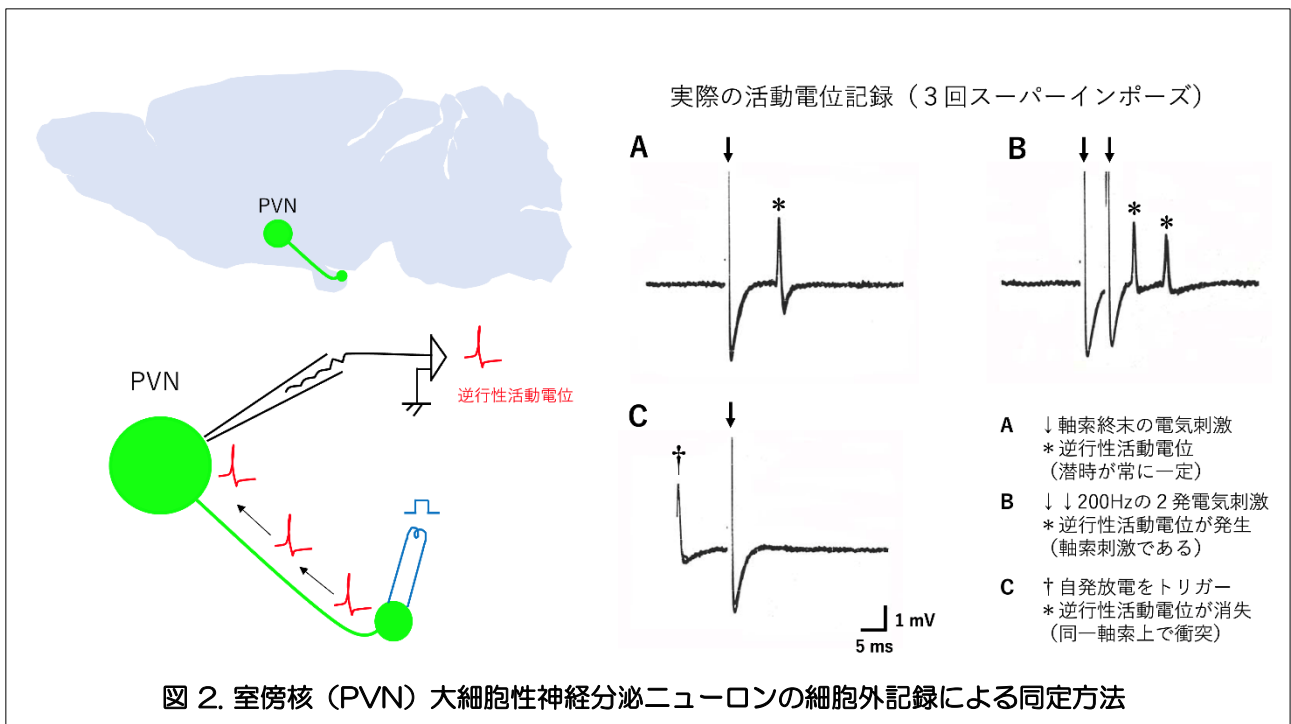
産業医科大学医学部5年次生（1985年の夏）のときに研究室配属というカリキュラムで約1ヶ月間、本学医学部第1生理学講座（山下博初代教授（1978年～2000年））の研究室にお世話になりました（図1）。山下博先生は、ニューヨーク州立大学ダウンステートメディカルセンター生理学研究室のChandler McC Brooks先生と小泉喜代美先生のもとで視床下部室傍核および視索上核に局在する大細胞性神経分泌ニューロン（バソプレシンもしくはオキシトシンを産生）から世界で初めて細胞内記録に成功しました^{1) 2)}。麻酔下の動物（ネコ、イヌ）を用いて、半側除脳（hemispherectomy）というアプローチ法で視床下部—下垂体を露出して直視下で、下垂体に刺激電極を留置し、室傍核もしくは視索上核の部位にガラス微小電極を刺入して逆行性活動電位を記録しながら大細胞性神経分泌ニューロンを同定して細胞内記録を行なうというものです。この手技は、本学研究室でも山下博先生自ら実施していました。麻酔下ではありますが *in vivo* の実験ですので、単一ニューロンから安定した細胞内記録を行なうには、呼吸変動や拍動による動きや仔細な振動など多くの困難が伴いますので熟練と卓越した匠の技が必要です。私たち学生の間では、当時、ロサンゼ

ルスオリンピック（1984年8月）の柔道無差別級で優勝した山下泰裕選手になぞらえて山下博先生を“世界の山下”と呼んでいました。

私は、麻酔下のラットを用いて実体顕微鏡下で経咽頭的に視床下部腹側面と下垂体の一部を露出して下垂体茎部に刺激電極を置き、視床下部室傍核を目指してガラス微小電極を刺入してニューロンの活動電位の細胞外記録を行いました（図1）。視床下部室傍核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンは、下垂体茎部の電気刺激により生じた逆行性活動電位を細胞体で記録することにより同定できます（図2）。しかし、電気記録しているニューロンがバソプレシンニューロンなのかオキシトシンニューロンなのかはこのままではわかりません。そこで、フェニレフリン（ $\alpha 1$ 受容体刺激薬）を末梢（静脈内）投与することにより生じる一過性の血圧上昇によって自発放電が抑制されるニューロンをバソプレシンニューロンとして同定していました。当時、バソプレシンニューロンの自発放電は活動と休止を繰り返す間欠型放電パターンを示すことが特徴とされていました。一方、オキシトシンニューロンは非間欠型（もしくは持続型）放電を示すとされていましたが、バソプレシンニューロンの自発放電も間欠型から非間欠型放電パターンに変化したりして紛らわしいことがあり、圧受容器反射による自発放電の抑制をもってバソプレシンニューロンとしていました。のちにオキシトシンニューロンでは、消化管ホルモンであるコレシストキニンの末梢投与により選択的に活性化することからこの反応がオキ

シトシンニューロンの同定に使われるようになりました。

当時、第1生理学講座助教授の河南洋先生（のちに宮崎医科大学生理学第1講座教授・医学部長）がニューヨーク州立大学ダウンステートメディカルセンター生理研究室から帰国後、循環器系からの視床下部神経分泌ニューロンへの神経性シナプス入力系の研究を精力的に行っておられました。留学先では、運動器系からの視床下部神経分泌ニューロンへの入力系の研究で成果を挙げられました³⁾。私の研究室配属での研究テーマは、消化管（胃）から大細胞性神経内分泌ニューロンに入力があるか否か、という誰も試みたことのないアイデア（バソプレシンニューロンは血漿浸透圧、圧受容器、腎臓からの入力、オキシトシンニューロンは子宮、乳房からの入力というのは発想しやすいのですが...）でした。なんとこれが大当たり、研究室配属の夏のある日、実験室で麻酔下のラットから視床下部室傍核の大細胞性神経分泌ニューロン活動を記録しながら、胃の中に入れておいた小さなゴム風船を膨らませると自発放電がピタッと止まりました。おもしろい現象を見つけたと教授室の山下先生にお声かけしたところすぐに実験室に入って来られて風船を膨らます大きさを変えたり、膨らましている持続時間を変えたりして自発放電の変化を二人で凝視しました。山下先生は神経活動の変化を見ながら何度も“ばんざーい”と叫んで喜んでいらっしやいました。当時、神経活動、血圧、心拍数、音声をオープンリールの記録装置で記録していましたの



で後にこのデータを再生するたびに山下先生の“ばんざーい”を聞くことになりました、とても嬉しい思い出です。ビギナーズラックだったのですが、このときの興奮が私を視床下部—下垂体研究の道に誘ったと言っても過言ではありません。こうして、ラット視床下部室傍核バソプレシンニューロンの神経活動が胃の進展刺激で抑制されることを見出し、医学部6年次秋に偶然にも産業医科大学が主催で開催されました第37西日本生理学会大会（1986年11月）で発表することができました。これが私の初めての学会発表かつ日本生理学会（地方会ですが）デビューとなりました。

3. 大学院生～基礎研究医員時代

大学院（産業医科大学大学院 医学研究科 生体適応系）では、麻酔下のラット胃の迷走神経に電極をかけて種々の電気刺激パターンで電気刺激を行い、視床下部室傍核への胃からのシナプス入力を詳しく検討しました。その結果、バソプレシンニューロンには主に抑制性シナプス

入力、オキシトシンニューロンには主に興奮性シナプス入力があることを明らかにしました⁴⁾。この一連の研究が私の学位（医学博士）論文となりました（図3）。

その後、視床下部室傍核でのシナプス入力に関わる神経伝達物質を同定するため、多連微小電極（作製に熟練が必要なためとても苦労しました）を用いて活動電位を記録しながら種々の伝達物質受容体阻害剤を電気泳動により投与する実験⁵⁾、さらにはマイクロダイアリシス法を用いて神経伝達物質を同定しようとする実験を行いました。マイクロダイアリシス法を学ぶために英国 Babraham 研究所（Cambridge）に短期留学する機会を与えていただきました。Gareth Leng 先生、Kieth Kendrick 先生のもとでマイクロダイアリシス法の実際を学ばせていただきました。尾仲達史先生（自治医科大学医学部生理学講座教授）がこの研究所の Gareth Leng 先生のところ留学中で滞在中にとっても親切にしてくださいました⁶⁾。

これら一連の研究により視床下部神経分泌ニ

Exp Brain Res (1991) 84:487–494

学位（医学博士）論文（甲第36号）

Experimental
Brain Research
© Springer-Verlag 1991

Gastric afferents to the paraventricular nucleus in the rat

Y. Ueta, H. Kannan, and H. Yamashita

Department of Physiology, University of Occupational and Environmental Health, School of Medicine, Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807, Japan

Received April 18, 1990 / Accepted December 19, 1990

Summary. Extracellular recordings were made from vasopressin (AVP) and oxytocin (OXT)-secreting cells in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus in rats anesthetized with urethane-chloralose to determine the effects of electrical stimulation of vagal gastric nerves and gastric distension on their activity. Electrical stimulation of gastric branches of the vagus nerves inhibited 5 and excited 10 of 32 phasically firing neurosecretory cells. Approximately one third of the phasically firing neurosecretory cells (9 out of 29 cells) were transiently inhibited by gastric distension; an effect which was completely abolished by bilateral cervical vagotomy. In contrast, gastric nerve stimulation excited 45 of 72 non-phasically firing paraventricular cells. Thirteen of 77 non-phasically firing cells tested were excited by gastric distension. We conclude that there are some sensory afferent inputs originating from gastric receptors and transmitted by gastric vagal afferents which inhibit the activity of AVP-secreting neurons in the PVN although other inputs excite the cells. Similar inputs also excite some of the putative OXT-secreting neurons in the PVN.

Key words: Paraventricular nucleus – Vagal afferents
Gastric distension – Vasopressin neuron – Oxytocin neuron – Rat



山下 博 先生と



河南 洋 先生と

図 3. 学位（医学博士）論文

ューロンへの胃からの興奮性シナプス入力には主にノルアドレナリン系であることを明らかにしました。とても驚いたことにのちに隆盛となる肥満研究や多臓器連関の概念と結びつくことになりました。胃から分泌される摂食促進ペプチドであるグレリンや脂肪細胞が産生・分泌するレプチンは当時まだ発見されておらず、最近話題のインクレチンも注目されてはいない時期でした。

この頃、神経内分泌学研究手技のトレーニングコースが群馬大学内分泌研究所で開催されることを知り、群馬大学そばの宿舎に滞在してこのトレーニングコースを受講しました。鈴木光雄先生、井上金治先生、小澤一史先生とこのときの出会いは神経内分泌研究への新たないざないとなりました。

4. 英国留学での研究

大学院を終了後、産業医学基礎研究医員として基礎研究に没頭する日々を過ごしていましたが、医学部同期生の友人が分子生物学と薬理学の大学院生で在籍していましたので遺伝子操作、mRNA の抽出と定量方法（当時はノーザンブロッティングが主流）を教えてもらいつつ生理学実験に応用できないかと考えていました。ちょうどこの頃、組織切片上で遺伝子発現を可視化する手法（*in situ* ハイブリダイゼーション法）が注目されており、この手法を習得したいと思い留学先を探していました。山下博先生にご相談しましたところ英国 Stafford Lightman 教授のラボがいいだろう⁷⁾とご推薦いただき、Charing Cross and Westminster Medical School, Westminster Hospital (London) の Lightman 教授のところに、留学が決まるタイミングで結婚したばかりの家内と一緒にロンドンにヒアリングに行きました。当時はアンカレッジ経由ロンドン行きのフライトでしたので気の遠くなるような旅程でした。ロンドンでは、Lightman 教授のヒアリングというか病院内のラボを案内していただき当時の研究についていろいろと説明していただき、留学についてはウエルカムとのことでした。当時、河田光博先生（京都府立医科大学第一解剖学教室教授）がロックフェラー大学 Donald Pfaff 先生のもとで *in situ* ハイブリダイゼーション法を駆使して下垂体後葉ホルモンの研究⁸⁾を行い、ご帰国されたところでしたので河田先生にお願いして留学前の1ヶ月間京都に滞在して京都府立医大の解剖学教室で免疫組織化学的染色法と *in situ* ハイブリダイゼーション法の基本的な手技を教えていただき、大変お世話になりました。

いよいよ留学が近づいたある日、Lightman 教授がロンドンからブリストル大学内科主任教授として異動することになったことがわかり、留学先をロンドンと思い込んでいただけにとっても驚きました。ブリストルには Journal of Endocrinology のオフィスがあり、伝統的に内分泌、特に神経内分泌のメッカであること、ペニシリンの構造決定などの功績で 1964 年ノーベル化学賞を受賞した Dorothy Crowfoot Hodgkin 先生がブリストル大学 Chancellor（名誉総長）であること、お世話になるラボが Dorothy Hodgkin ラボと命名されたことなど、とても魅力を感じる留学先と思いました。また、種痘（牛痘）で有名なエドワード・ジェンナーがブリストル郊外で開業していて種痘を行った場所が残っており、ブリストル大学セミナーホールはエドワード・ジェンナーセンターと名付けられていました⁹⁾。

1993 年 4 月からブリストル大学 Dorothy Hodgkin ラボでの研究生活が始まり、ロンドンからの引越荷物の梱包を開けることからのスタートでした。ラボメンバーは英国内出身者だけではなく主にヨーロッパ出身の研究者が多く、アジアからは日本人は私一人、中国から若干名でした。Lightman 教授はラボに来ると一人ひとりに“Are you happy?”とにこやかに声をかけする明るい先生でした。ラボでの研究は、まず、ラットの下垂体を用いて mRNA を抽出すること、*in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて組織切片上での遺伝子発現を調べること、オリゴ合成 DNA プローブおよび cRNA プローブの作製や遺伝子クローニング、細胞培養の手技も学びました。大学病院や近隣の病院で下垂体腫瘍の手術があると摘出検体がラボに運び込まれて組織の半分は固定後に免疫組織化学的染色や *in situ* ハイブリダイゼーション法での遺伝子発現実験、もう半分の組織は細胞を単離してカルシウムイメージングなどの実験に用いられました。私は、インターロイキン 6 (IL-6) がヒト下垂体腫瘍で発現しているかどうか、発現していたらどのような細胞に発現するのかを調べました。ヒト IL-6 遺伝子をクローニングして cRNA プローブを作製して *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いてヒト下垂体腫瘍で発現しているかどうかという実験を行いました。その結果、複数のヒト下垂体腫瘍で IL-6 遺伝子が発現していること、少なくとも一部ではその発現細胞は下垂体腫瘍内の血管内皮であったことを明らかにしました¹⁰⁾。帰国後には、本学脳外科に入局した同期生とヒト下垂体腫瘍に神経型 NO 合成酵素遺伝子が強発現していることを見

出しました¹¹⁾がその病態生理的な意義は未だ不明です。

ラボでのエピソードです。私のラボベンチ（実験机）がラボ電話のそばにありました。英会話、とくに聞き取りに自信がなかったので電話がかかってくるといつもヒヤヒヤしていました。ある時、ラボの電話が鳴って不安ながら受話器をとったところ、日本からの国際電話、井上金治先生からのお電話でした。濾胞星状細胞の培養に関することでこちらのラボから問い合わせがあったのでお電話したとのことでした。途中から日本語の会話となり井上先生のお電話の声にホッとしたことを今でも鮮明に覚えています。

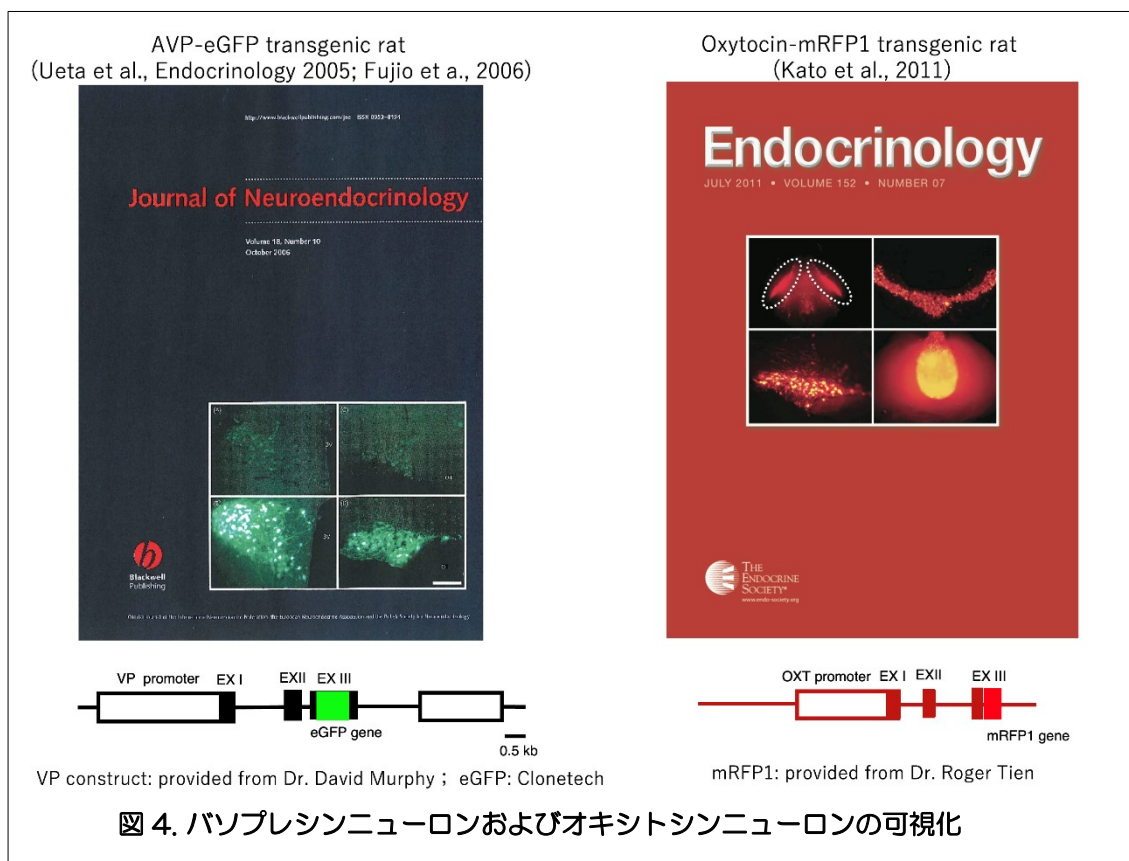
5. 帰国後～現在

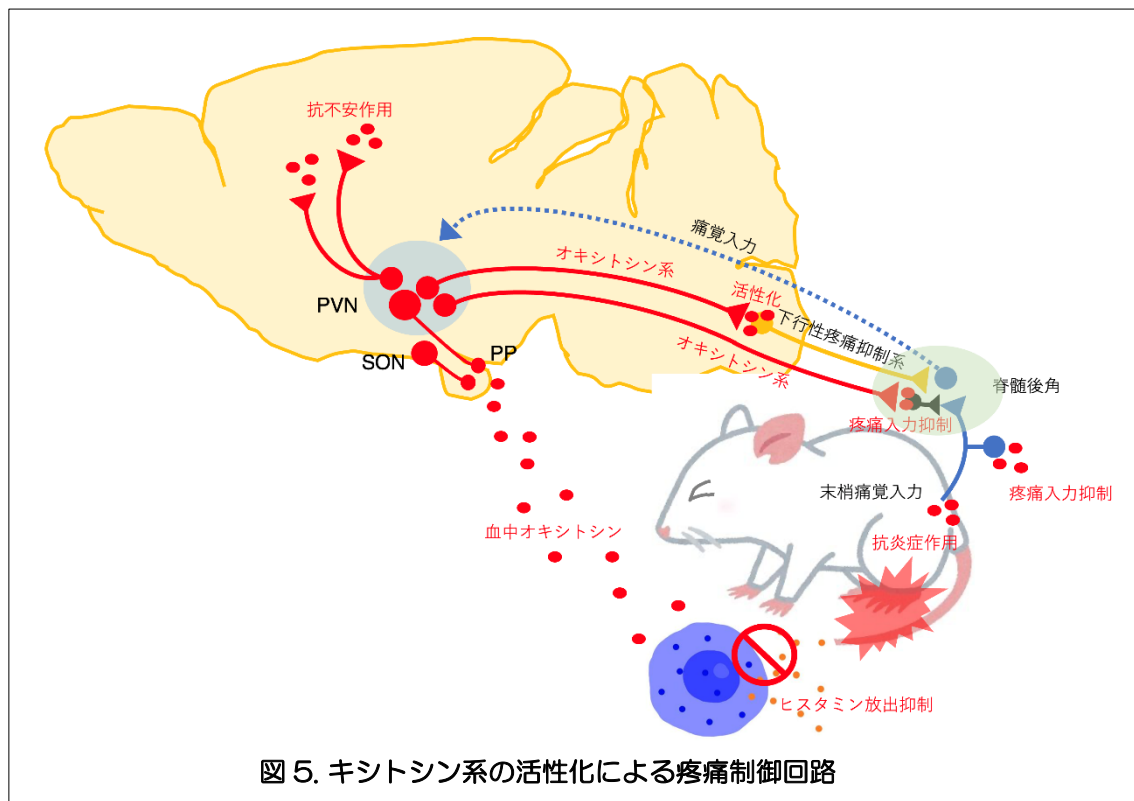
2000年11月1日より産業医科大学医学部第1生理学教授に就任しました。就任前でしたが宮脇敦史先生（理化学研究所）の緑色蛍光蛋白（GFP）に関する講習会を受講し、これまでの研究に応用したいと考えていました。つまり、バソプレシンニューロンをGFPで光らせることによって生細胞のまま同定したい、と思っていました。山下博先生は、ラット脳スライス標本を用いて視床下部神経分泌ニューロンから細胞内記録を行ったあとにルシファーイエローという蛍光物質を注入してパラホルムアルデヒド

固定後、バソプレシンに対する抗体を用いて免疫組織染色を行い、バソプレシンを含んだニューロンから電気記録していたことを証明しました¹²⁾。熟練した技と複雑な工程が必要な研究手法です。バソプレシンニューロンがGFPで光っていれば容易に同定できます、単離したニューロンからでも生細胞のまますぐに見つけ出すことができます。

GFPをバソプレシン遺伝子のどこに組み込んで発現させたらよいのか暗中模索でしたが、幸いにも、バソプレシン遺伝子に異種遺伝子を組み込んでの発現効率・特異性について長年検討しているブリストル大学David Murphy先生に相談しましたところ、快くバソプレシン遺伝子クローンを供与いただくことができ、高発現かつ特異的発現を誘導できる融合遺伝子の作製にもアドバイスをいただき、バソプレシン-eGFPトランスジェニックラットを作出することができました¹³⁾。その後、オキシトシン遺伝子に赤色蛍光タンパク遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いて赤く光るオキシトシンニューロンの作出も実現しました¹⁴⁾（図4）。

最近では、バソプレシン-hM3Dq-mCherryトランスジェニックラットおよびオキシトシン-hM3Dq-mCherryトランスジェニックラットの作出により薬物（clozapine N-oxide : CNO）の末梢（静脈内または皮下）投与によりバソプレシ





ンもしくはオキシトシンニューロンをそれぞれ特異的に活性化することができ、それによって生じる生体の変化を解析することができるようになりました。現在、急性・慢性疼痛制御や抗不安作用にバソプレシンおよびオキシトシンが関与している可能性を見出しています¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ (図 5)。

6. おわりに

研究室配属時の研究を発端として大学院、留学、帰国後も新しいアプローチ方法を取り入れながら現在まで一貫してバソプレシンおよびオキシトシンニューロンに関する生理学的研究を行ってきました。

バソプレシンは抗利尿ホルモンとしてよく知られていましたが、近年、オキシトシンは“幸せホルモン”とも呼ばれ大いに注目されています。下垂体後葉ホルモンは線虫にも存在することが明らかとなり比較内分泌学および進化の観点からも大変興味深いホルモンです。

最後になりましたが、これまで多くの皆様にご指導いただきましたこと、大学院生を含む教室員の皆様のご尽力に心より感謝申し上げます。また、第 35 回日本下垂体研究会学術集会 (2021 年 8 月 19~21 日、福岡国際会議場) をコロナパンデミックのため 1 年延期の末、ハイブリッド形式で開催させていただき会員の皆様に応援していただきましたことを厚く御礼申し上げます。

【引用文献】

- 1) Koizumi K, Yamashita H. Studies of antidromically identified neurosecretory cells of the hypothalamus by intracellular and extracellular recordings. *Journal of Physiology (London)* **221**(3), 683-705, 1972.
- 2) Yamashita H, Koizumi K, Brooks CM. Rhythmic patterns of discharge in hypothalamic neurosecretory neurons of cats and dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **76**(12), 6684-6688, 1979.
- 3) Kannan H, Yamashita H, Koizumi K, Brooks CM. Neuronal activity of the cat supraoptic nucleus is influenced by muscle small-diameter afferent (group III and IV) receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **85**(15), 5744-5748, 1988.
- 4) Ueta Y, Kannan H, Yamashita H. Gastric afferents to the paraventricular nucleus in the rat. *Experimental Brain Research* **84**, 487-494, 1991.
- 5) Ueta Y, Kannan H, Higuchi T, Negoro H, Yamashita H. CCK-8 excites oxytocin-secreting neurons in the paraventricular nucleus in rats—possible involvement of noradrenergic pathway. *Brain Research Bulletin* **32**(5): 453-459, 1993.
- 6) Onaka T, Luckman SM, Guevara-Guzman R, Ueta Y, Kendrick K, Leng G. Presynaptic actions of morphine: blockade of cholecystikinin-induced noradrenaline release in the rat supraoptic nucleus. *Journal of Physiology (London)* **482**(1): 69-79, 1995.

- 7) Lightman SL, Young WS 3rd. Changes in hypothalamic preproenkephalin A mRNA following stress and opiate withdrawal. *Nature* **328**(6131): 643-645, 1987.
- 8) Kawata M, McCabe JT, Pfaff DW. In situ hybridization histochemistry with oxytocin synthetic oligonucleotide: strategy for making the probe and its application. *Brain Research Bulletin* **20**(6): 693-697, 1988.
- 9) 上田陽一. 第 35 回日本下垂体研究会学術集会のご案内. 日本下垂体研究会誌 *Journal of Japan Society for Pituitary Research* **8**, 1-2, 2021.
- 10) Ueta Y, Levy A, Chowdrey HS, Lightman SL. S-100 antigen-positive folliculo-stellate cells are not the source of IL-6 gene expression in human pituitary adenomas. *Journal of Neuroendocrinology* **7**, 467-474, 1995.
- 11) Ueta Y, Levy A, Powell MP, Lightman SL, Kinoshita Y, Yokota A, Shibuya I, Yamashita H. Neuronal nitric oxide synthase gene expression in human pituitary tumours: a possible association with somatotroph adenomas and growth hormone-releasing hormone gene expression. *Clinical Endocrinology* **49**, 29-38, 1998.
- 12) Yamashita H, Inenaga K, Kawata M, Sano Y. Phasically firing neurons in the supraoptic nucleus of the rat hypothalamus: immunocytochemical and electrophysiological studies. *Neuroscience Letters* **37**(1), 87-92, 1983.
- 13) Ueta Y, Fujihara H, Serino R, Dayanithi G, Ozawa H, Matsuda K, Kawata M, Yamada J, Ueno S, Fukuda A, Murphy D. Transgenic expression of enhanced green fluorescent protein enables direct visualization for physiological studies of vasopressin neurons and isolated nerve terminals of the rat. *Endocrinology* **146**(1), 406-413, 2005.
- 14) Katoh A, Fujihara H, Ohbuchi T, Onaka T, Hashimoto T, Kawata M, Suzuki H, Ueta Y. Highly visible expression of an oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the hypothalamus and posterior pituitary of transgenic rats. *Endocrinology* **152**(7), 2768-2774, 2011.
- 15) Baba K, Kawasaki M, Nishimura H, Suzuki H, Matsuura T, Ikeda N, Fujitani T, Yamanaka Y, Tsukamoto M, Ohnishi H, Yoshimura M, Maruyama T, Sanada K, Sonoda S, Nishimura K, Tanaka K, Onaka T, Ueta Y, Sakai A. Upregulation of the hypothalamo-neurohypophysial system and activation of vasopressin neurones attenuates hyperalgesia in a neuropathic pain model rat. *Scientific Reports* **12**(1), 13046. doi: 10.1038/s41598-022-17477-5, 2022.
- 16) Nishimura H, Yoshimura M, Shimizu M, Sanada K, Sonoda S, Nishimura K, Baba K, Ikeda N, Motojima Y, Maruyama T, Nonaka Y, Baba R, Onaka T, Horishita T, Morimoto H, Yoshida Y, Kawasaki M, Sakai A, Muratani M, Conway-Campbell B, Lightman S, Ueta Y. Endogenous oxytocin exerts anti-nociceptive and anti-inflammatory effects in rats. *Communications Biology* **5**(1), 907. doi: 10.1038/s42003-022-03879-8, 2022.
- 17) Ikeda N, Kawasaki M, Baba K, Nishimura H, Fujitani T, Suzuki H, Matsuura T, Ohnishi H, Shimizu M, Sanada K, Nishimura K, Yoshimura M, Maruyama T, Conway-Campbell BL, Onaka T, Teranishi H, Hanada R, Ueta Y, Sakai A. Chemogenetic activation of oxytocin neurons improves pain in a reserpine-induced fibromyalgia rat model. *Neuroscience* **528**, 37-53. doi: 10.1016/j.neuroscience.2023.07.028, 2023.

※本稿は、第 37 回日本下垂体研究会学術集会で「吉村賞」を受賞した内容の紹介です。

短報-1

メダカにおける密度認識と高密度飼育下での成長阻害および内分泌学的解析

宮崎大学大学院 農学研究科 農学専攻

藤城 耕陽、宮西 弘

miyanishi@cc.miyazaki-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 8, 2024)

養殖業が担う役割は大きく、生産強化に繋がる養殖技術が求められている。養殖は魚を自然環境よりも高密度で飼育する。高密度飼育は多くの魚種で成長を阻害する。それは換水等により水質を適切に維持し飼育条件を揃えても、高密度下では成長阻害が起きてしまう。高密度飼育による成長阻害および密度認識についての理解は乏しいため、本研究では高密度飼育時の成長および内分泌学的な評価とともに、密度認識機構の解明を目的とした。

遺伝子情報が整備された小型魚類であるミナミメダカ (*Oryzias latipes*) を 6 匹〜27 匹/2 L の範囲で密度を変えて飼育実験を行なった。水質や給餌量など飼育条件は等しく管理したが、高密度群で飼育開始 2 日目に成長阻害が見られ、また 6 匹/2 L と 8 匹/2 L 間でも成長に差が示された。メダカは正確に密度の違いを認識できると考えられ、密度効果研究のモデルとして利用できることが示された。また高密度飼育メダカの脳内では甲状腺刺激ホルモン β 鎖の遺伝子発現は低下し、成長阻害を受けて代謝を補償的にさげ、集団内の個体が生存する機会を高めていると考察された。成長関連ホルモンの遺伝子発現量に差は示されなかった。副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモンに変化はなく、プロオピオメラノコルチンは高密度で発現が低下したことから高密度下でのコルチゾール分泌の促進は示唆されなかった。加えて高密度群において摂餌を促進する神経ペプチド Y は増加、摂餌を抑制するレプチンは高密度群で低下し、摂餌行動の促進により阻害された成長を補償するため発現が変化したと考察された。以上の結果はストレスや摂餌の低下が成長阻害の原因であることを示さず、高密度下で成長阻害を引き起こす未知の機構が存在すると考察された。

さらに二重水槽の内側水槽内は両群ともに 6 匹/2 L と低密度に揃えつつ、外側水槽には魚が入っていない対照群と、魚を高密度で入れた疑似高密度群の成長を評価した (図 1)。疑似高密度群では成長が阻害されたことから、視覚は密度認識に重要であることを魚類で初めて示した。

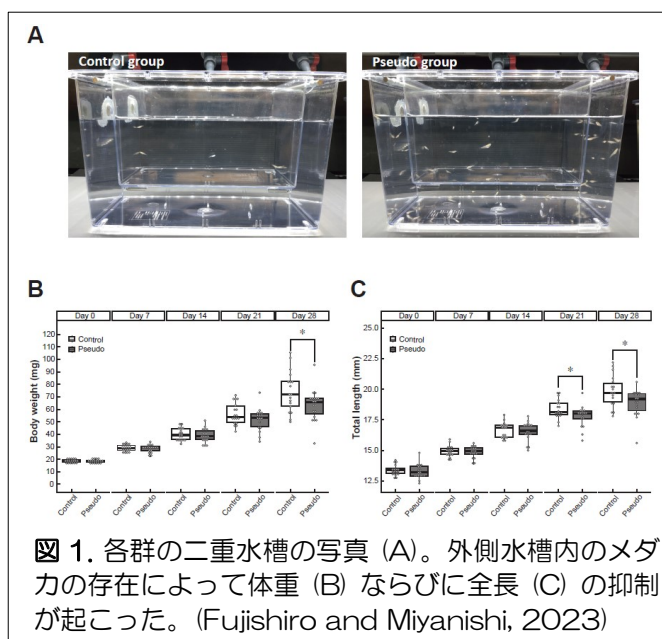


図 1. 各群の二重水槽の写真 (A)。外側水槽内のメダカの存在によって体重 (B) ならびに全長 (C) の抑制が起こった。(Fujishiro and Miyanishi, 2023)

以上のように飼育条件が同じでも密度依存的な成長阻害をメダカにおいても確認し、密度効果研究のモデルとなることを示した。また視覚が密度認識に重要となることを魚類において初めて示した。今後さらなる機構解明を行い、水産養殖へ寄与することを目指す。

【謝辞】

日本下垂体研究会第 37 回学術集会における最優秀発表賞を賜ったこと、また貴重な発表の機会を与えていただいた日本下垂体研究会の先生方に深く感謝申し上げます。本研究を進めるにあたりご指導いただいた先生方にこの場を借りて感謝申し上げます。

【引用文献】

1) Fujishiro K, Miyanishi H, 2023, Visual Perception of Density and Density-dependent Growth in Medaka (*Oryzias latipes*): A Suitable Model for Studying Density Effects in Fish. *Zool Sci.* **40**, 404–413.

※本報は第 37 回日本下垂体研究会学術集会で最優秀発表賞を受賞した内容の紹介です。

短報-2

ラット下垂体前葉細胞におけるC型ナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果

1) 神奈川大学大学院理学研究科、2) 神奈川大学理学部理学科

石田 睦¹、藤原 研^{1,2}

r202270033mw@jindai.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 9-10, 2024)

哺乳類のナトリウム利尿ペプチド (NP) ファミリーは、構造的に関連した心房性 NP (ANP)、B 型 NP (BNP)、および C 型 NP (CNP) からなる。ANP と BNP は心臓で産生されるホルモンで、A 型 NP 受容体 (NPR-A) を介して、体液恒常性および血圧制御に関与している。一方、CNP は脳、下垂体、血管、骨、生殖腺など様々な器官・組織で発現し、細胞内にグアニル酸シクラーゼ活性を持つ B 型 NP 受容体 (NPR-B) を介して局所で働くと考えられている。下垂体前葉においては、ラット及びヒトで CNP の遺伝子発現とペプチドの存在が報告されており^{1), 2)}、また、受容体である NPR-B もヒトで発現していることが報告されている³⁾。さらに、CNP は、マウスゴナドトロフ細胞株 α T3-1 細胞で細胞内 cGMP を増加させること⁴⁾や、ラットソマトトロフ細胞株 GH3 細胞からの成長ホルモン (GH) 放出を促進する働き⁵⁾が報告されている。しかし、下垂体における CNP および NPR-B 発現細胞やそれらの発現調節については十分に分かっていない。我々は *in situ* hybridization (ISH) 法を用いて、ラット下垂体前葉で CNP (*Nppc*) は GH 細胞、プロラクチン (PRL) 細胞、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 細胞、濾胞星状細胞で発現し、NPR-B (*Npr2*) は GH 細胞、PRL 細胞、濾胞星状細胞で発現していることを報告した (第 34 回学術集会)。また、下垂体前葉細胞の初代培養細胞に CNP を作用させると細胞内 cGMP 濃度が増加したことから、CNP は下垂体前葉内でオートクラインもしくはパラクラインシグナル分子として機能していると考えられる。本研究では、*Nppc* と *Npr2* が PRL 細胞に発現していることに注目し雌雄差を調べたところ、雌の性周期において *Nppc* および *Npr2* の発現に変化が見られたことから、両遺伝子発現に対するエストロゲンの作用を解析した。

まず、ラット *Nppc* と *Npr2* に対する digoxigenin ラベルした一本鎖 RNA プローブを用い、成体ラットの各性周期の下垂体切片を用いて ISH 法を行った。その結果、*Nppc* 発現細

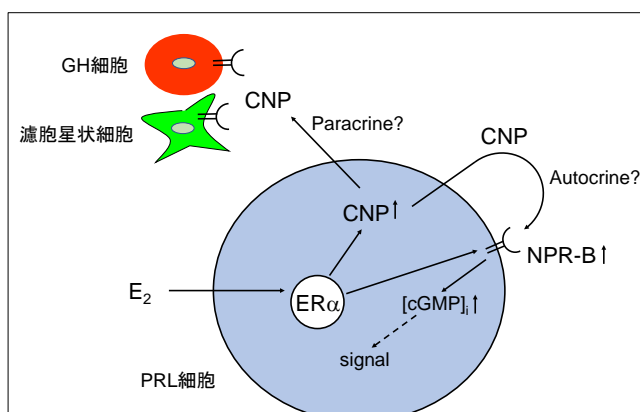


図 1. エストロゲン (E2) によるラット下垂体前葉における *Nppc*, *Npr2* mRNA 発現促進作用

胞は発情期に多く、*Npr2* 発現細胞は発情前期に多いことが観察された。さらに、リアルタイム PCR を用いて各性周期での各遺伝子の発現量を測定したところ、ISH 法の結果と一致して、*Nppc* は発情期に、*Npr2* は発情前期に高いことが分かった。これらの結果から卵巣ホルモンとの関係が示唆されたことから、両遺伝子発現へのエストロゲンの作用を解析した。まず、卵巣除去もしくは卵巣除去した動物に 17 β -estradiol (E2) を詰めたシリコンチューブを皮下に埋め込み、3 日後に摘出した下垂体前葉を用いて ISH 法で発現細胞を解析した。その結果、E2 により *Nppc* mRNA 発現の高い細胞が多数観察された。また、リアルタイム PCR により、E2 処理で *Nppc* と *Npr2* の発現量が増加することが分かった。さらに、下垂体前葉初代培養細胞を用いてエストロゲンによる作用を解析した。培養液に E2 (0、10⁻¹²、10⁻¹¹、10⁻¹⁰、10⁻⁹、10⁻⁸ M) を添加し、72 時間後に各遺伝子発現量を定量したところ、10⁻¹¹ M から *Nppc* と *Npr2* 遺伝子発現量の増加が認められた。また、の E2 (10⁻¹⁰ M) を 24、48、72 時間処理したところ、*Nppc* の発現量は 24 時間では変化せず、48 時間以降で増加した。一方、*Npr2* の発現量は 24 時間から増加が見られた。この E2 による遺伝子発現促進作用は、

エストロゲン受容体 (ER) アンタゴニストである ICI 182780 の処理で阻害された。さらに、ER α アゴニストの propyl pyrazole triol (PPT) は E₂ と同様の作用を示したが、ER β アゴニスト diarylpropionitrile (DPN) は促進作用を示さなかった。これらのことから、E₂ は ER α を介して *Nppc*, *Npr2* mRNA 発現を促進することが明らかとなった。さらに、E₂ 投与で増えた *Nppc* 発現細胞がプロラクチン細胞であるか否かを ISH 法と免疫組織化学法を用いて確かめた。その結果、E₂ 投与により増加した *Nppc* 発現細胞の一部はプロラクチン免疫陽性であった。

今回初めて、下垂体前葉における *Nppc* と *Npr2* の発現がエストロゲンにより促進されることが明らかとなった。エストロゲンは ER α を介して *Nppc* と *Npr2* の発現を促進し、その転写産物である CNP はオートクラインまたはパラクラインとして機能調節していると考えられる (図 1)。今後、エストロゲンにより増加する CNP—NPR-B シグナル系の生理学的意味を解析する必要がある。

【引用文献】

- 1) Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Hosoda K, Nakagawa O, Hama N, Kishimoto I, Imura H, 1991, C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans. *Endocrinology*. **129**, 1104-6.
- 2) Minamino N, Aburaya M, Kojima M, Miyamoto K, Kangawa K, Matsuo H, 1993, Distribution of C-Type Natriuretic Peptide and Its Messenger RNA in Rat Central Nervous System and Peripheral Tissue. *Biochem Biophys Res Commun*. **197**, 326-35.
- 3) Thompson IR, Chand AN, King PJ, Ansorge O, Karavitaki N, Jones CA, Rahmutula D, Gardner DG, Zivkovic V, Wheeler-Jones CP, McGonnell IM, Korbonits M, Anderson RA, Wass JAH, McNeilly AS, Fowkes RC, 2012, Expression of guanylyl cyclase-B (GC-B/NPR2) receptors in normal human fetal pituitaries and human pituitary adenomas implicates a role for C-type natriuretic peptide. *Endocr Relat Cancer*. **19**, 497-508.
- 4) Fowkes RC, Forrest-Owen W, McArdle CA, 2000, C-type natriuretic peptide (CNP) effects in anterior pituitary cell lines: evidence for homologous desensitisation of CNP-stimulated cGMP accumulation in alpha T3-1 gonadotroph-derived cells. *J Endocrinol*. **166**, 195-203.
- 5) Shimekake Y, Ohta S, Nagata K, 1994, C-type natriuretic peptide stimulates secretion of growth hormone from rat-pituitary-derived GH3 cells via a cyclic-GMP-mediated pathway. *Eur J Biochem*. **222**, 645-50.

※本報は第 37 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した内容の紹介です。

短報-3

ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析

¹⁾ 神奈川大学大学院理学研究科、²⁾ 神奈川大学理学部理学科

魏 亜男¹⁾、藤原 研^{1,2)}

r202370035vy@jindai.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 10-11, 2024)

ビタミン A であるレチノールは様々な器官の形成、上皮組織や血球細胞の分化、成長や視覚の維持に必須な脂溶性ビタミンである¹⁾。レチノールの代謝産物であるレチノイン酸は、核内受容体であるレチノイン酸受容体 (RAR) と結合することで様々な遺伝子発現を調節する。レチノイン酸の下垂体前葉細胞に対する作用として、pit-1 遺伝子発現促進²⁾、成長ホルモン遺伝子発現促進³⁾、甲状腺刺激ホルモン β サブユニット遺伝子発現抑制⁴⁾などが報告されている。生体内でレチノールからレチノイン酸が合成される過程は、細胞内での二段階の酵素反応によって行われる。すなわち、レチノールは、アル

コール脱水素酵素 (ADH) またはレチノール脱水素酵素 (RDH) により酸化されてレチナールとなり、続いてレチノアルデヒド脱水素酵素 (RALDH) によってレチノイン酸が合成される。一方、細胞内のレチノール、レチナール、レチノイン酸は、レチノイド結合タンパク質と結合することで、代謝や受容体との結合が調節されている⁵⁾。藤原らは、成体ラット下垂体前葉においてプロラクチン細胞と濾胞星状細胞、周辺細胞層 (marginal cell layer) で RALDH1 発現していることを報告し⁶⁾、下垂体前葉内でレチノイン酸が合成されると考えられている。しかし、下垂体におけるレチノイド結合タンパク

質についての詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では成体ラット下垂体におけるレチノイド結合タンパク質（細胞性レチノール結合タンパク質；Crbp、細胞性レチノイン酸結合タンパク質；Crabp）の遺伝子発現を解析し、発現細胞を同定することを目的とした。

まず、Wistar 系統の雄ラットの下垂体前葉で、*Crbp1*, *Crbp2*, *Crabp1*, *Crabp2* の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法を用いて解析した。その結果、*Crbp1* のみが著しく高発現していた。そこで、*Crbp1* に対する digoxigenin ラベルした一本鎖 RNA プロブを作製し、*in situ* hybridization により *Crbp1* 発現細胞の同定を試みた。*Crbp1* 発現細胞は下垂体前葉と後葉に認められた。特に、前葉と中葉の間のラトケ遺残腔に面する周辺細胞層に強い陽性反応が認められ、また前葉内に多数の陽性細胞が見られた。次に、*Crbp1* 発現細胞がいかなる細胞種であるかを同定するために、*Crbp1* の *in situ* hybridization を行った後、各種前葉ホルモン及び濾胞星状細胞のマーカー分子である S100 β タンパク質に対する抗体を用いた免疫組織化学を行ったところ、いかなるホルモン産生細胞では *Crbp1* mRNA は発現していなかった。一方、S100 β タンパク質陽性細胞の一部で *Crbp1* が発現していることが明らかとなった。更に、S100b-GFP ラットを用いてセルソーターで S100b 陽性細胞と陰性細胞とに分け、遺伝子発現を比較したところ、S100b 陽性細胞分画で、*Crbp1* が有意に発現していることが分かった。続いてレチノイン酸合成酵素である RALDH1 と *Crbp1* との関係を確認すると、RALDH1 産生細胞の一部で *Crbp1* が発現していることが分かった。

以上の結果から、ラット下垂体前葉の濾胞星状細胞と周辺細胞層の細胞は *Crbp1* を発現することが明らかとなった。これまでの著者らの報告で、これらの細胞は RALDH1 を産生していることが明らかとなっている⁶⁾。一方、プロラクチン細胞も RALDH1 を産生しているが、本研究から *Crbp1* は発現していなかった。*Crbp* は細胞内でレチノールやレチナールと結合し、それらの代謝に影響することが知られている⁵⁾。このことから、RALDH1 産生細胞では、細胞種によってレチノールの代謝量が *Crbp1* により調節されていることが示唆された。また、下垂体前葉では細胞内でレチノイン酸と結合する *Crabp1* と *Crabp2* はほとんど発現していなかったことから、産生されたレチノイン酸は核内で RAR と結合する（イントラクライン）、もしくは分泌されて近傍の細胞に作用する（パラクライン）可能性が考えられた（図1）。今後、

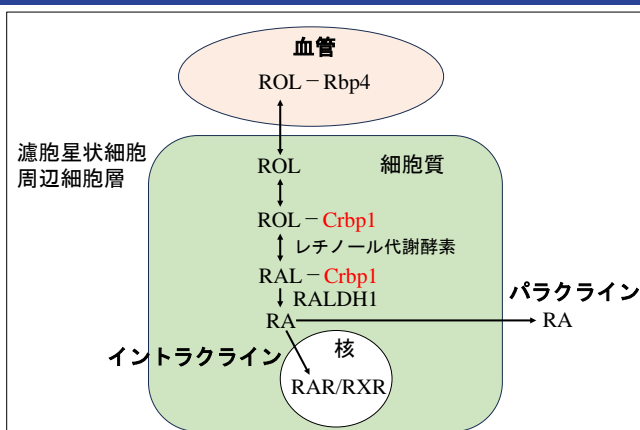


図1.ラット下垂体における *Crbp1* 発現細胞内でのレチノール代謝経路

Crbp：細胞性レチノール結合タンパク質、RA：レチノイン酸、RAL：レチナール、RAR：レチノイン酸受容体、RALDH1：レチノアルデヒド脱水素酵素、Rbp4：レチノール結合タンパク質 4、ROL：レチノール、RXR：レチノイドX受容体

下垂体前葉におけるレチノイン酸シグナルの全容を理解するために、レチノール代謝に関わる種々の分子を解析する必要がある。

【引用文献】

- 1) 武藤泰敏, 1997, レチノイド・カロテノイド研究の歴史, レチノイド・カロテノイドー体内代謝と発癌予防-, 南山堂, pp.1
- 2) Sanchez-Pacheco A, Palomino T, Aranda A, 1995. Retinoic acid induces expression of the transcription factor GHF-1/Pit-1 in pituitary prolactin- and growth hormone-producing cell lines. *Endocrinology*, **136**, 5391-5398.
- 3) Bedo G, Santisteban P, Aranda A, 1989. Retinoic acid regulates growth hormone gene expression. *Nature*, **339**, 231-234.
- 4) Breen JJ, Matsuura T, Ross AC, Gurr JA, 1995. Regulation of thyroid-stimulating hormone beta-subunit and growth hormone messenger ribonucleic acid levels in the rat: effect of vitamin A status. *Endocrinology*, **136**, 543-549.
- 5) Joseph L. Napoli, 2017, Cellular retinoid binding-proteins, CRBP, CRABP, FABP5: effects on retinoid metabolism, function and related diseases. *Pharmacol Ther.* **173**, 19-33.
- 6) Fujiwara K, Kikuchi M, Takigami S, Kouki T, Yashiro T, 2007, Expression of retinaldehyde dehydrogenase 1 in the anterior pituitary glands of adult rats. *Cell Tissue Res.* **329**, 321-327.

※本報は第 37 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した内容の紹介です。

短報-4

多飲・多尿・頻尿から鑑別に苦慮した心因性多飲の1例

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

副島 佳晃、大塚 勇輝、川口 満理奈、大國 皓平、中野 靖浩、長谷川 功、大塚 文男
yoshiakisoejima@s.okayama-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 12-13, 2024)

1. 背景

口渇・多飲・多尿の原因疾患として、中枢性および腎性尿崩症（diabetes insipidus : DI）、心因性多飲、そして浸透圧利尿を呈する糖尿病などが挙げられる¹⁾。今回、我々は DI との鑑別が困難であり精査を要した心因性多飲の1例を報告する。

2. 症例

【症例】20歳代・女性。【主訴】口渇・多飲・多尿。【現病歴】X-6月ごろから、1日4-5Lの飲水と夜間の頻回な排尿が出現した。近医泌尿器科で精査されたが原因は不明であった。精査を希望されたため当院紹介受診となった。【経過】口渇は持続的で、1日4-5Lの多飲と30回程度の頻尿、2-3kgの体重日内変動を認めたが、脱水所見は認めなかった。既往歴にバセドウ病あり。出産歴1回、周産期異常や月経異常はない。血液生化学検査・内分泌検査では血清Na 139 mmol/l、血清浸透圧 279 mOsm/l、尿比重 1.006 に対して、血漿AVPは感度未満であった。下垂体MRI検査ではT1強調像で後葉の高信号は保たれ器質的異常を認めず、腹部CT検査で腎尿路系の異常を認めなかった。自己免疫性/肉芽腫性疾患を示唆する所見はなかった。水制限試験で尿量減少（時間尿量 1/4）と尿浸透圧上昇（4倍以上濃縮）を認めたが、血漿AVPの上昇を認めず（負荷後 0.9 pg/ml : 図1）、5%高張食塩水試験では血漿AVPの明らかな上昇（負荷後 4.0 pg/ml）を認めた（図2）。DDAVP試験では尿量減少と尿浸透圧上昇（腎集合管反応）を認め（図1）、腎性DIは否定的であった。下垂体前葉刺激試験では、ACTH・TSH・FSH/LH分泌は正常に保たれていた。夜間頻尿に対してDDAVP少量頓用にて経過観察したところ、口渇・多飲・多尿の症状は7ヶ月の経過の後に自然軽快し投薬から離脱した。

3. 考察

本例では通院や入院に伴い育児ストレスから一時的に解放されたことにより症状が改善したと考えられたが、DIとの鑑別が困難であり精

水制限試験・DDAVP試験

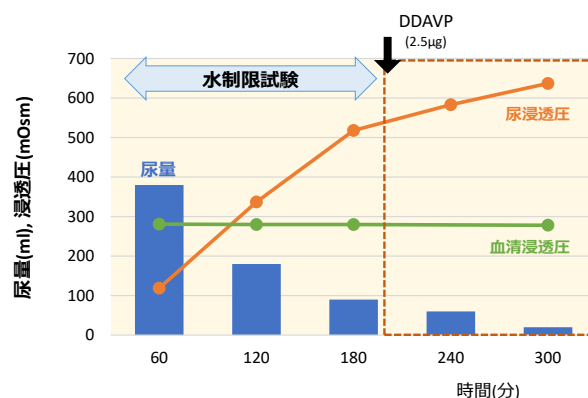


図1. 水制限試験・DDAVP試験

水制限試験では尿量減少と尿浸透圧上昇を認めたが、血漿AVPの上昇を認めなかった。DDAVP試験では尿量減少と尿浸透圧上昇を認め、腎集合管のAVP反応は保たれていた。

5%高張食塩水試験

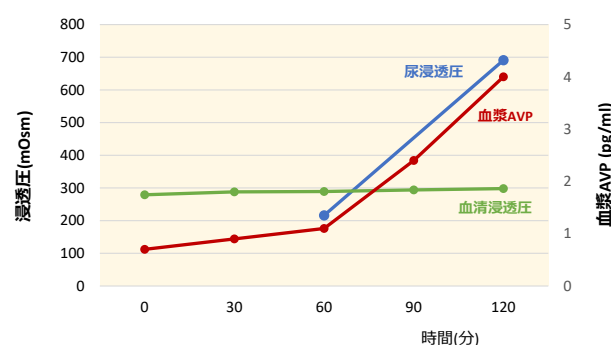


図2. 5%高張食塩水試験

高張食塩水試験では、血漿AVPの明らかな上昇を認めた。

査を要した。鑑別のために高張食塩水試験や水制限試験が用いられるが²⁾、多飲状態のDI検査では水制限試験で血清浸透圧の上昇が生じにくい場合があり、高張食塩水試験での評価が有用といえる。同様の既報も踏まえると³⁾、本例は思春期からの慢性的な頻尿と多飲習慣のためAVP分泌能が減弱していた可能性が考えられた。

【謝辞】

本発表にあたりご指導いただいた先生方、そして貴重な発表の機会を与えていただいた日本下垂体研究会の皆様に深く感謝申し上げます。

【引用文献】

- 1) 有馬寛, 2012, 内分泌疾患：診断と治療の進歩, 日内会誌, **101**, 924-928.
- 2) Takagi H, Hagiwara D, Handa T, Sugiyama M, Onoue T, Tsunekawa T, Ito Y, Iwama S, Goto M, Suga H, Banno R, Takahashi K, Matsui S, Arima H, 2020, Diagnosis of central diabetes insipidus using a vasopressin radioimmunoassay during hypertonic saline infusion. *Endocr J.* **67**(3), 267-274.
- 3) 深石貴大, 南勲, 松田祐輔, 原義人, 吉本貴宣, 2018, 長期間の心因性多飲により抗利尿ホルモン分泌低下を来し, 清涼飲料水ケトーシスを発症した1例, 糖尿病, **61**(5), 323-329.

※本報は第 37 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した内容の紹介です。

学術集会報告

日本下垂体研究会第37回学術集会を終えて

宮崎大学 農学部フィールド科学教育研究センター

内田 勝久

k-uchida@cc.miyazaki-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.11, 14-15, 2024)

令和5年8月3日より5日までの日程で、宮崎市青島地区にある「ANA ホリデイ・イン・リゾート宮崎」を会場とし、第37回日本下垂体研究会学術集会を開催いたしました。ご参加いただきました先生方、学生の皆様、学術集会の開催に協力いただきました関係者の皆様に、深く感謝を申し上げますとともに、ここにご報告申し上げます。

夜明けが生まれる「日向（ひむか）の国」、神話のふるさと、さんさんと降り注ぐ太陽と焼酎の国、“宮崎”での学術集会ということで、大会スローガンを、「日向の地で、下垂体研究の新しい夜明けを向かえる」とし、5年ぶりに下垂体研究会らしい合宿形式（対面式）の学術集会といたしました。もちろん、焼酎を味わいながらの学術交流の場を含めてのことです。大会直前に発生した台風の進路予報が南九州を示すなか、参加の皆様が無事に真夏の宮崎に到着されました。その後、台風の進路迷走と台湾北方沖での停滞などもあり、天候が大きく悪化することもなく、無事に学術集会を終えられたことは、まさに奇跡！宮崎の神々のおかげ！と感謝しています。

第22回吉村賞受賞講演では、産業医科大学の上田陽一先生に「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」という演題でお話いただき、これまでの先生の研究の歴史や新たな生理機能に関する知見を拝聴いたしました。また、特別講演として、旭川医科大学の甲賀大輔先生には「下垂体前葉細胞の3D細胞学-3D電子顕微鏡法の開発と応用」について、教育講演では、鹿児島大学の藤尾信吾先生に「間脳下垂体疾患の基礎と臨床 update」についてご講演いただき、下垂体に関する最新の基礎ならびに臨床研究成果を知ることができました。そのほか、2つのシンポジウム企画（7演題）、最優秀発表賞候補演題4題、一般演題14題、宮崎の焼酎を学ぶご当地セミナー講演と、多くの先生方や学生諸君のご講演を拝聴し、講演会場のみならず、懇親会や夜のファイルオンザデスクの会場でも活発な議論が交わされてい



写真 1. 参加者集合写真（吉村賞授賞式後に上田陽一先生を囲んで）



写真 2. 講演会場の様子（絶えず、活発な議論が展開されました）



写真 3. エクスカーション（日南市鵜戸神社名物、運球を投げ、研究の願かけ？）

ました。3日間でのべ160名近い方々にご参加いただき、オンライン開催では味わえない（いつものスタイルの）講演やシンポジウム企画を通じ、多くの参加者が下垂体研究の今を知り、熱く語り合い、次の研究の夜明けに繋がる「研究者間の交流」、「研究者ネットワークの形成」を生み出せた3日間であったと顧みています。

私自身、対面・合宿形式にこだわり、準備を進め、ぶれずに合宿形式の大会を無事に終えられたことは、今もって、安堵の気持ちでいっぱいです。大会2日目の昼食弁当の注文日を間違えていたことは悔やまれるミス、冷や汗が湧き出る事態でしたが、これも、ご参加の皆様の温かいお許しの気持ちに支えられ、ある意味、とても思い出に残る大会運営になったと開き直っております。3日間を通して、老いも若きも“下垂体研究を面と向かって議論し、語り合える場＝日本下垂体研究会の伝統”がいかに大切であるかを、あらためて実感できました。また、若い学生さんや若手研究者の大きな底力も感じることができた大会でした。研究成果を酒の肴にファイルオンザデスク、合宿の合間のエクスカーショ、宮崎の焼酎を学び、味わいながらの懇親会、どれも、会員の皆様の今後の研究活動や学術進展に繋がる大切な機会でした。参加された皆様も、宮崎の気候風土、人、食材や焼酎の良さを体感し、“下垂体研究の新しい夜明け”を実感できた大会であったならば、主催者とし



写真 4. 懇親会の様子（宮崎焼酎を片手に何やら研究の話？）

て大変嬉しく思います。これからも、諸先輩方から受け継いだ伝統を大切に、毎年、下垂体研究会らしい、熱く活発でありながら、実にアットホームな学術集会が開催されることを切に願っています。

来年度の第38回学術集会は岡山大学の大塚文男先生のご主催で、岡山県倉敷市で開催されます。“日本のひなた、宮崎”から“晴れの国、岡山”へとバトンは引き継がれ、これから多くの仲間が共に研究を進め、たくさんの仲間が倉敷の地の合宿に集うことを楽しみにしております。最後に、会員の皆様の今後益々のご活躍と、研究の進展を心よりお祈りし、結びの言葉いたします。

本誌は、日本下垂体研究会の会誌として、下垂体及びその関連する分野に関する記事（論文 I、論文 II、短報）とその他（解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど）を掲載する。会誌の発行は年 1 回（3 月末）とする。本誌は、印刷版に加えて Web 掲載（PDF 形式、Open access）する。

1. 執筆要領

- 1) 使用言語は日本語ないし英語とする。
- 2) 最初の頁に表題、著者名（所属）、E-mail address を書く。
- 3) 本文に節を設ける場合は、1. ○○○、2. △△△、3. □□□、をつけて節を示す。節の見出しは簡潔にする。
- 4) 文字はなるべく常用漢字と新仮名遣いとする。
- 5) 述語、物質名などは、できる限り日本語で表し、必要に応じてその原語を（ ）で示す。ただし、略号に関してはそのまま用いる。（例）テストステロン、cAMP
- 6) 生物名は、片仮名書きの和名で表し、必要に応じて初出時に学名を（ ）で示す。学名は斜体（イタリック体）文字で標記する。（例）ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）
- 7) 人名は、姓の原綴りで示す。
（例）吉村は、Guillemin と Schally は、
- 8) 原則として国際単位（SI）記号、化学記号、数学記号は立体、量記号は斜体とする。
（例）h、cm、A、g、H₂O
- 9) 数字は、原則としてアラビア数字を用いる。ただし、漢字と結合して名称を表すものは、漢字とする。（例）1 つ、2～3 時間、50 個、数十個、一例
- 10) 文献の記載方法
参考文献は、本文の出現順に並べ、1 から順に通し番号をつけて文末にまとめる。本文中での引用箇所には、通し番号を右肩につけて示す（表示のしかたは下記の例を参照）。著者名を引用する場合、3 名以上の連名のときは“ら”あるいは“et al.”とする。
（例）吉村らによると^{1)～3)}、……である^{4), 6), 7)}。
- 11) 文末の参考文献の記載は、次のようにする。著者が連名の場合でも省略せず、全員の名前を記載する。
[雑誌] 通し番号) 著者名, 発行年, 題名, 雑誌名 (省略形), 巻 (ボールド), ページ。
[書籍] 通し番号) 著者名, 発行年, 表題, 編集者, 書名, 出版社, ページ。
（例）1) Fujiwara K, Maliza R, Tofrizal A, Batchuluun K, Ramadhani D, Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Kikuchi M, Yashiro T, 2014, In situ hybridization analysis of the temporospatial expression of the midkine/pleiotrophin family in rat embryonic pituitary gland. *Cell Tissue Res.* **357**, 337-44.
2) 川島誠一郎, 1993, ホルモンとホメオスタシス, 川島誠一郎編、内分泌学、朝倉書店、pp.6-7
- 12) 表は簡潔な表題と必要な説明をつけて、本文とは別に作成する。
- 13) 図には必ず簡潔な表題をつける。図の表題と説明は、図面原稿とは別紙にまとめて書く。
- 14) 図および表の表示は、図 1、図 2、……、表 1、表 1、……の通し番号で行う。これらを挿入する箇所を本文の原稿欄に赤字で指示する。
- 15) 図および表を文献から引用した場合は、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

2. 原稿は、すべてワードプロセッサ（ワープロ）を使用する。フォントはタイトル、サブタイトルはゴシック体、本文は明朝体、英数字は Times New Roman を使用する。左寄せで打ち、行間は「1 行」とする。特殊なコマンドは使用しない。

3. 本誌の刷り上がり 1 頁は、21 字×40 行×2 段 = 1680 字の分量に対応する。

4. 記事内容

- 1) 論文 I: 下垂体あるいは関連分野における最近の目立った研究成果や学界で注目された事象に関する記事を掲載する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 2) 論文 II: 吉村賞を受賞した者に、受賞講演内容に関する総説の執筆を依頼する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 3) 短報: 日本下垂体研究会の開催する学術集会において、最優秀発表賞等を受賞した研究者に原稿を依頼する。（1 千字 = 図を含めて 1 頁程度）
- 4) 解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど

5. その他

- i) 掲載希望の方は、編集委員に連絡の上、発行の 1 ヶ月前までに原稿をお届けください。
- ii) 投稿原稿（論文 I）の採用は、編集委員を含む 2 名の査読により決定し、その他の採用は編集委員で査読し決定します。
- iii) 本誌に掲載された記事、画像の著作権は、日本下垂体研究会に帰属します。
- iv) 本文中の図は、写真も含め、白黒およびカラーのどちらの使用も認めます。
- v) 掲載料、寄稿や記事の掲載に著者負担はありません。
- vi) 校正は著者による校正を 1 回のみ行います。日本下垂体研究会誌編集委員より著者宛に E-mail で初稿が送られますので、校正して当該委員へ返送してください。

6. 論文の送り先

各日本下垂体研究会誌編集委員へ E-mail で送ってください。

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部総合教育部門

電話: 0285-58-7097 Fax: 0285-40-6664

編集長 : 菊地元史 (自治医科大学) : kikuchim@jichi.ac.jp

編集委員 : 藤原 研 (神奈川大学) : fujiwarak@kanagawa-u.ac.jp

東 森生 (自治医科大学) : azumam@jichi.ac.jp



日本下垂体研究会誌編集部

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部総合教育部門

電話: 0285-58-7314

Fax : 0285-44-5243

編集長 : 菊地元史 kikuchim@jichi.ac.jp

編集委員: 藤原 研 fujiwarak@kanagawa-u.ac.jp

東 森生 azumam@jichi.ac.jp